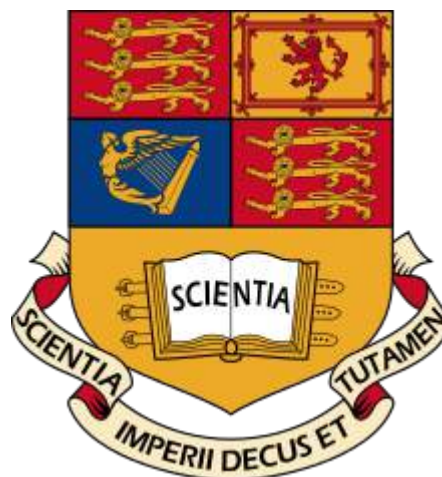


# ***London Review of Education and Science***



*No.2. (18), July-December, 2015*

*“Imperial College Press”  
2015*



Imperial College  
London

# *London Review of Education and Science*

*No.2. (18), July-December, 2015*

*VOLUME VII*

*"Imperial College Press"*  
2015

**E. Yulish**, Israel, MD, Ph.D.,

**O. Grynevych**, Scientific & Manufacturing Company "Ecopharm" Ltd,  
Kyiv, Ukraine, MD, Ph.D.,

**A. Abaturov**, Dnepropetrovsk State Medical Academy,  
Dnepropetrovsk, Ukraine, MD, Ph.D.,

**V. Matyash**, L.V. Gromashevsky Research Institute of Epidemiology and  
Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine, MD, Ph.D.,

**O. Panasyuk**, L.V. Gromashevsky Research Institute of Epidemiology and  
Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine, Ph.D.,

**L. Solomakha**, Scientific & Manufacturing Company "Ecopharm" Ltd,  
Kyiv, Ukraine

### ***FLAVOZIDUM<sup>®</sup>: Specific antiviral effect, clinical efficacy and safety for treating herpes simplex infection in children (systematic review)***

**Abstract:** In preclinical studies Flavozidum<sup>®</sup> (syrup) showed specific anti-HSV effect. It was established that the drug shows polypharmacological effect by inhibiting DNA polymerase and thymidine kinase in herpes simplex-infected cells, and inducing synthesis of endogenous  $\alpha$ - and  $\gamma$ -interferons, acting as an antioxidant and modulating apoptosis. In clinical settings Flavozidum<sup>®</sup> (syrup) was proven effective against etiopathogenesis and safe for treating herpes simplex infection in over 880 children. Positive unidirectional response to the drug treatment was established during 19 clinical trials carried out from 2006 to 2014.

**Keywords:** Flavozidum<sup>®</sup> (syrup), antiviral effect, herpes simplex infection, cytomegalovirus infection, infectious mononucleosis.

**Юлиш Е.И.**, Израиль, доктор мед. наук,

**Гриневич А.И.**, ООО НПК «ЭКОФАРМ», Киев, Украина,  
доктор мед. наук,

**Абатуров А.Е.**, Днепропетровская медицинская академия,  
Днепропетровск, Украина, доктор мед. наук,

**Матяш В.И.**, ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней  
им. Л.В. Громашевского АМН Украины, Киев, Украина, доктор мед. наук,

**Панасюк О.Л.**, ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней  
им. Л.В. Громашевского НАМН Украины, Киев, Украина, канд. мед. наук,  
**Соломаха Л.Н.**, ООО НПК «ЭКОФАРМ», Киев, Украина

## **ФЛАВОЗИД®: специфическая антивирусная активность, клиническая эффективность и безопасность применения при герпесвирусной инфекции у детей (систематический обзор)**

**Аннотация:** На доклиническом этапе исследований показана специфическая антигерпетическая активность препарата Флавозид® (сироп). Доказано, что препарат обладает полифармакологическим действием: блокирует ДНК-полимеразу и тимидинкиназу в герпес-инфицированных клетках, индуцирует синтез эндогенных  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, обладает антиоксидантной активностью, оказывает апоптозмодулирующее действие. В клинических условиях подтверждена этиопатогенетическая эффективность и безопасность противовирусного препарата Флавозид® (сироп) при герпесвирусной инфекции в более чем 880 детей. Позитивная однонаправленность лечебного эффекта препарата отмечена в 19 клинических исследованиях за период с 2006 по 2014 г.

**Ключевые слова:** Флавозид® (сироп), противовирусный препарат, герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз.

**Актуальность.** Герпесвирусная инфекция (ГВИ) — общее название инфекционных заболеваний, вызываемых структурно однородной группой вирусов, принадлежащих к семейству *Herpesviridae* [1]. В настоящее время известно 8 герпетических вирусов (ГВ), патогенных для человека: 2 типа вируса простого герпеса (HSV-1, HSV-2), вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (VZV или HHV-3), вирус Эпштейна-Барр, вызывающий инфекционный мононуклеоз (EBV или HHV-4), цитомегаловирус (CMV или HHV-5), HHV-6, HHV-7, HHV-8 [2]. По данным многочисленных исследований установлено, что от 65 до 90% населения земного шара инфицировано одним или несколькими типами ГВ [1, 2, 3]. Инфицирование человека ГВ сопровождается клиническими симптомами соответствующего острого инфекционного заболевания в среднем

не более чем у 50% людей. У остальных пациентов инфекция протекает бессимптомно, что особенно характерно для подростков и взрослых людей. В то же время, при возникновении неблагоприятных условий в организме человека, которые сопровождаются снижением иммунитета (ОРВИ, любое другое заболевание, стресс, физическое переутомления, гиповитаминоз) происходит активация вируса и развивается заболевание. Кроме того, несмотря на бессимптомность клинических проявлений латентной ГВИ, вирусы даже в неактивном (в интегрированном с клеткой состоянии) могут вызывать хромосомные нарушения в генетическом материале человека и, тем самым, способствовать развитию канцерогенеза, аутоиммунных нарушений, дистрофических изменений в тканях и органах. ГВ политропны и в период реактивации способны поражать практически все органы и системы человеческого организма. Системный характер поражения обуславливает многообразие клинических форм ГВИ, особенности которых зависят не только от выше перечисленных факторов (вирулентность вируса, состояние иммунной системы и др.), но и от типа ГВ [3].

Обращает на себя внимание проблема ГВИ у детей, которую следует рассматривать не только с позиции сложности терапии, но и с учетом неблагоприятного влияния данной инфекции на общее состояние здоровья, развитие, а иногда, и жизнь ребенка. В случае отсутствия адекватной терапии и мониторинга за внутриутробными инфекциями прогноз для жизни новорожденных с ГВИ крайне неблагоприятный. Летальность при врожденной ГВИ у новорожденных может достигать 30%, а у выживших детей отмечаются пороки развития нервной и сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения, полиорганная недостаточность. Если инфицирование ГВ детей произошло после рождения, то клинические симптомы соответствующего острого инфекционного заболевания неспецифичны и разнообразны: детская эритема (HHV-6), афтозный стоматит (HSV-1, HSV-2), ветряная оспа (VZV), инфекционный мононуклеоз (ИМ), Эпштейна-Барр вирусная инфекция (EBV), мононуклеозоподобный синдром (CMV). У детей инфекция часто протекает бессимптомно, но за счет способности вирусов к длительной персистенции может потенцировать развитие патологических процессов в различных органах и системах — бронхолегочной, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и др. на протяжении ряда лет. В связи с этим от своевременности и адекватности



назначения противовирусной терапии зависит физиологическая и психическая гармоничность развития ребенка [2].

По данным современных исследований, в качестве этиотропной терапии для подавления размножения ГВ и повышения реактивности организма могут применяться флавоноиды, обладающие противовирусным и иммунокорректирующими действиями.

В 2004 году компанией «НПК «Экофарм» (Киев, Украина) был разработан противовирусный препарат – сироп Флавозид<sup>®</sup>, обладающий противовирусным, интерферогенным и иммуномодулирующим действиями, который может назначаться детям с рождения. Флавозид<sup>®</sup> (сироп) стал новой лекарственной формой ранее представленного на фармацевтическом рынке препарата Протефлазид<sup>®</sup>, являющегося жидким спиртовым экстрактом, полученным из диких злаковых растений *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L. Основным биологически активным веществом лекарственного препарата Протефлазид<sup>®</sup> являются флавоноиды, подобные кверцетину, основу молекулы образует флавоновый кислородсодержащий гетероцикл. 100 мл сиропа Флавозид<sup>®</sup> содержит 2 мл жидкого экстракта Протефлазид<sup>®</sup> [7]. Препарат не содержит красителей, ароматизаторов; нетоксичен, хорошо переносится детьми, в том числе и с отягощенным аллергологическим анамнезом. Наряду с безопасностью, препарат Флавозид<sup>®</sup> (сироп) терапевтически эффективен на всех стадиях развития инфекции, а не только в момент репликации, в отличие от ациклических нуклеозидов. Повторные и длительные курсы приема препарата не вызывают формирование резистентности вирусов к терапии, не приводят к иммуносупрессии. Препарат обладает полифармакологическим действием: блокирует ДНК-полимеразу и тимидинкиназу в герпес-инфицированных клетках, индуцирует синтез эндогенных  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, обладает антиоксидантной активностью, оказывает апоптозмодулирующее действие.

Наличие у препарата широкого полифармакологического действия имело важное практическое значение и сопровождалось рядом научных исследований по оценке его эффективности и безопасности при герпесвирусной патологии. Препарат подтвердил свою эффективность, влияние на разные типы ГВ и продемонстрировал способность оказывать противорецидивное действие [6, 7].

Сложность и недостаточная эффективность существующей терапии ГВИ у детей стала предпосылкой для анализа материалов, подтверждающих специфическую антигерпетическую активность сиропа Флавозид<sup>®</sup>, а также патогенетическую обоснованность выбора, эффективность и безопасность препарата в терапии различных клинических форм ГВИ у детей в острый период и в период реконвалесценции.

**Цель работы:** провести анализ научно-практических данных доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность лекарственного препарата Флавозид<sup>®</sup> (сироп) в клинической практике при терапии герпесвирусных инфекций.

**Материалы и методы:** научные публикации, отчёты по доклиническим и клиническим исследованиям, систематический анализ.

**Результаты и обсуждение.** В систематическом обзоре проведен анализ результатов исследований доклинического и клинического этапов изучения препарата Флавозид<sup>®</sup> (сироп) в научных и медицинских учреждениях Украины.

**Оценка специфической антигерпетической активности препарата Протефлазид<sup>®</sup> на доклиническом этапе исследований.** Результаты изучения антивирусной активности различных лекарственных форм и фармацевтических составов на основе действующего вещества препарата Протефлазид<sup>®</sup>, в том числе сиропа Флавозид<sup>®</sup>, описаны в ряде работ [4, 8, 9]. В частности, Рыбалко С.Л. (2003), для изучения антивирусных свойств препарата Флавозид<sup>®</sup> (сироп) использовала перевиваемую культуру клеток Vero. При лечебном воздействии различных концентраций сиропа (от 100 до 10 мкг/мл) отмечена выраженная противогерпетическая активность (ингибирующий инфекционный титр составил от 6,0 до 4,0 lgTCID<sub>50</sub> соответственно). *In vivo* на модели герпесвирусного менингоэнцефалита у белых беспородных мышей исследована антигерпетическая активность (HSV-1) сиропа при введении *per os* в дозах 0,096 и 0,0096 мг/кг. При введении по лечебной схеме (через 24 ч после заражения), показано, что сироп Флавозид<sup>®</sup> в дозе 0,096 мг/кг обладает более выраженным терапевтическим эффектом (индекс эффективности препарата (ИЭ) – 81,9; ингибирующий инфекционный титр – 3,0 lgTCID<sub>50</sub>), чем ацикловир в дозе 100 мг/кг (ИЭ – 41,2; ингибирующий инфекционный титр – 2,5 lgTCID<sub>50</sub>), что является высоким показателем антигерпетической активности *in vivo* на модели менингоэнцефалита [5].

Кроме того, по данным С.Л. Рыбалко (2003), С.Д. Загородней и соавт. (2009), сироп Флавозид® показал свою эффективность *in vitro* в культуре лимфобластоидных клеток Raji (В-лимфоциты человека) и по отношению к вирусу Эпштейна-Барр. Антивирусную активность оценивали методом ПЦР по снижению процента геномных эквивалентов ДНК EBV на клетку. Полученные данные свидетельствуют о дозозависимости между концентрацией препарата Флавозид® (сироп) и репродукцией EBV. Внесение препарата в концентрации 0,1 мкг/мл приводит к 50% снижению количества геномных эквивалентов ДНК EBV на клетку. При лечебном воздействии, SI (индекс селективности) для сиропа Флавозид® составляет 1500. Установленный факт эффективности действующего вещества лекарственного сиропа Флавозид® против EBV, в культуре клеток Raji, позволил отнести препарат к числу эффективных и перспективных для терапии заболеваний, обусловленных этим вирусом [5, 10].

В дополнение к прямой противовирусной активности действующее вещество сиропа Флавозид® проявляет интерферогенную активность, антиоксидантное и апоптозмодулирующее действие. В условиях доклинического изучения не выявлено тератогенного, мутагенного, эмбриотоксического, цитотоксического и канцерогенного действий препарата [5, 11, 12, 13].

**Терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Флавозид® (сироп) при различных клинических вариантах ГВИ у детей.** Крючко Т.А. и соавторы (2006, 2008) одни из первых исследовали эффективность и безопасность применения препарата Флавозид® (сироп) при лечении герпетической инфекции различной этиологии (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV) у детей. В своей работе авторы показали, что применение сиропа Флавозид® в возрастных дозах, как в качестве монотерапии (при легкой и средней тяжести течения заболевания), так и в комплексе с ацикловиром (при тяжелой форме), способствует положительной клинической динамике симптомов патологического процесса: улучшению общего состояния, уменьшению выраженности воспалительного компонента высыпаний на коже при ветряной оспе и проявлений вируса простого герпеса, а также регрессии признаков лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и острого тонзиллита при инфекционном мононуклеозе, нормализации показателей гемограммы. Динамическое наблюдение в течение 6 месяцев показало достаточно высокую эффективность сиропа Флавозид® по снижению активности герпетической инфекции в



организме ребенка в зависимости от типа вируса, что требует дальнейших наблюдений, обобщений и более длительного диспансерного надзора за больными. Длительность терапии варьировала от 21 дня до 12 мес. Было отмечено, что на фоне терапии уже на 5 день у трети больных наблюдалась положительная динамика, на 10 день – регресс лимфаденопатии, на 14-16 день нормализация размеров печени. Выздоровление наступало в среднем на 20-21 день терапии. Через 6 месяцев после проведенного лечения у большей части детей отсутствовали признаки активности герпетической инфекции (по данным лабораторных исследований – ПЦР и ИФА). Также у всех детей отмечалось снижение частоты респираторных заболеваний в течение периода наблюдения. Через 1,5 года после курса лечения у большинства пациентов не было отмечено признаков активности ГВИ, снижалась частота рецидивов. На основании данных исследования рекомендован курс противорецидивной терапии длительностью до 12 месяцев. Анализируя вопросы безопасности и переносимости препарата, авторы указывают, что у детей, которые получали Флавозид® (сироп), никаких побочных эффектов не было зарегистрировано, отмечалась хорошая переносимость препарата всеми пациентами, которые участвовали в исследовании [7, 14].

В ходе исследования Овчаренко Л.С. и соавт. (2006) установлено, что препарат Флавозид® является эффективным средством этиопатогенетической терапии HSV-1 и CMV-инфекции у детей с вторичным иммунодефицитом. Флавозид® (сироп) обладает противовирусным действием, в том числе реализующимся через усиление синтеза оксида азота. Об иммунорегуляторном действии препарата Флавозида® свидетельствуют параллельное снижение уровней CD19 и CD25 ( $p < 0,05$ ), а снижение количества CD25 указывает на ослабление гиперактивности воспалительного процесса у пациентов групп наблюдения, что является положительным моментом для предупреждения истощения защитных реакций. Зарегистрировано уменьшение исходно высокой концентрации IgG и IgM ( $p < 0,05$ ) до нормальных значений за счет активизации клеточного звена иммунитета и подавления общего напряжения иммунитета. Так как эти данные фиксировались параллельно со снижением уровней специфических HSV-1 и CMV антител, выявленный эффект расценен как восстановление физиологических параметров иммунной системы в условиях купирования хронической вирусной инфекции. Для более точного определения

состояния противовирусного потенциала иммунитета и точной оценки иммунорегуляторного эффекта сиропа Флавозид® у детей определялся уровень  $\gamma$ -ИФН. Повышение концентрации  $\gamma$ -ИФН ( $p < 0,05$ ) демонстрирует способность препарата усиливать клеточные (противовирусные) иммунные реакции в условиях повышенной потребности, что обеспечивает дополнительное положительное действие по элиминации внутриклеточных (в том числе вирусных) патогенов. Кроме того, за счет ингибирующего действия  $\gamma$ -ИФН на синтез IgE, Флавозид® (сироп) способен уменьшать сенсibilизирующее влияние микробных антигенов и токсинов на организм ребенка. Эрадикация ГВ, при использовании препарата Флавозид®, способна снизить антигенную нагрузку на организм ребенка, скорректировать физиологические защитные реакции и уменьшить вирусиндуцированный иммунодефицит. Установленный эффект в отношении увеличения концентрации  $\gamma$ -ИФН указывает на целесообразность использования данного препарата при лечении детей с сопутствующей аллергической патологией с целью иммунной коррекции (подавления) аллергической воспалительной реакции. Применение Флавозида® (сироп) при лечении детей с хронической HSV-1 или CMV-инфекцией на фоне сопутствующего иммунодефицита продемонстрировало его поликомпонентную противовирусную и иммунную активность. Действие сиропа Флавозид® отвечает современным требованиям, что позволяет применять его в качестве препарата выбора при комплексной терапии детей с HSV-1 и CMV-инфекциями [15].

Новые подходы в лечении внутриутробных инфекций у новорожденных от матерей из групп риска в течение ряда лет изучали Знаменская Т.К., Писарев А.О. (2008, 2009). Под их руководством на базе Института педиатрии, акушерства и гинекологии было проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование, по изучению терапевтической эффективности препарата Флавозид® (сироп) у детей первого года жизни, которые родились от матерей с герпесвирусной инфекцией и были инфицированы в перинатальный период. В исследование было включено 200 новорожденных детей. Было установлено, что Флавозид® (сироп) позитивно влияет на течение ранней неонатальной адаптации у детей с верифицированным диагнозом внутриутробная ГВИ. На фоне терапии у детей улучшается общее самочувствие, регрессируют симптомы поражения ЦНС и отсутствуют остаточные явления перенесенной патологии (гипотрофии, гипоксии, конъюгационной

желтухи), начальные признаки гидроцефалии не нарастают. У 30% детей наблюдается исчезновение ДНК ГВ из крови. В иммунологических показателях наблюдалась позитивная динамика: после лечения отмечена нормализация содержания лимфоцитов и  $CD3^+$  Т-лимфоцитов и достоверная тенденция к нормализации соотношения хелперы/супрессоры относительно состояния до лечения. Повторные исследования через месяц после проведенного лечения показали, что в результате терапии достигнута стабилизация концентрации IgG и снижение примерно в 2 раза IgM (от 0,100 до 0,200 IE/мл). Таким образом, применение сиропа Флавозид® в терапии внутриутробной HSV-1- и CMV-инфекции способствует быстрому улучшению клинического состояния новорожденных, постепенной регрессии и ликвидации синдромов дезадаптации, положительной динамике показателей клеточного и гуморального иммунитета в течение первого месяца жизни за счет подавления размножения возбудителя, иммуномодулирующего эффекта и повышения резистентности организма. Согласно критериям эффективности, Флавозид® (сироп) показал высокую эффективность у 80% детей, умеренную – у 20%. Большинство детей хорошо переносили препарат. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось [16, 17].

Первичный герпетический гингивостоматит (ПГГС) является очень распространенной клинической формой поражения ротовой полости у детей раннего возраста. Актуальность заболевания состоит в довольно тяжелом его течении: гипертермический синдром, отказ от пищи и питья часто является причиной госпитализации детей и интенсивной терапии. Герасимовым С.В. (2007) исследована эффективность применения сиропа Флавозид® у 20 детей (основная группа) раннего возраста с ПГГС. Показано, что уже на 2-5-й день терапии вследствие проведенного лечения с использованием 0,5-2 мл препарата (в возрастной дозировке) отмечалась тенденция к нивелированию клинических признаков заболевания. Кроме того, у детей, получавших Флавозид®, на 2-5 дней раньше исчезали субмаксиллярный лимфаденит, слюнотечение, быстрее нормализовалась температура тела, восстанавливались аппетит и питьевой режим. Обращает внимание однонаправленность изменений в динамике вирусологических проявлений ПГГС в основной и контрольной группах. В частности, выздоровление пациентов начиналось с нормализации температуры тела и завершалось уменьшением подчелюстных лимфатических узлов из-за исчезновения признаков дисфагии. На 6 день

терапии 65% детей, получавших препарат, имели незначительно выраженную боль в ротовой полости по сравнению с контролем (38%;  $p=0,058$ ). Сокращение срока течения заболевания позволило уменьшить период амбулаторного наблюдения на 3 дня ( $p=0,022$ ). Кроме того, отмечено, что Флавозид® снижает расходы медицинских ресурсов путем уменьшения частоты использования нестероидных противовоспалительных препаратов, антисептических растворов для гигиены полости рта, сокращает продолжительность наблюдения за больными. Флавозид® обладает хорошим профилем безопасности: ни у кого из пациентов основной группы не отмечалось побочных эффектов [18].

Положительный терапевтический и иммуномодулирующий эффект от назначения сиропа Флавозид® у детей с герпетическим поражением ротовой полости отметили и Антонова Н.М, Савичук Н.О. (2010) [19]. Данные исследования позволили сформулировать конкретные рекомендации и расширить терапевтические возможности стоматологов, педиатров в лечении инфекционных заболеваний ротовой полости.

Особенности течения гломерулонефрита у детей на фоне CMV-инфекции, обоснование и оценку эффективности лечения препаратом Флавозид® (сироп) представили Резниченко Ю.Г. и соавт. (2007). CMV-инфекция, даже в тех случаях, когда не является этиологической причиной развития гломерулонефрита, часто выявляется у больных с этой патологией, что ставит на повестку дня вопрос об уничтожении вируса, который при сниженной реактивности ослабленного организма может приводить к развитию различных сопутствующих заболеваний. Под наблюдением находилось 65 детей с острым и хроническим гломерулонефритом. У 24 из них на основе ПЦР и ИФА было установлено наличие CMV-инфекции. 14 детям с CMV-инфекцией был назначен препарат Флавозид® (сироп). Показано, что на фоне терапии сиропом Флавозид® клинико-лабораторные проявления заболевания угасали на 3-4 дня раньше, уменьшались проявления эндотоксикоза, позитивно корректировался иммунный статус. Отмечена нормализация функционирования системы перекисного окисления липидов – антиокислительной системы (ПОЛ-АОС), вследствие чего у детей, получавших Флавозид® были ниже показатели, характеризующие наличие эндотоксикоза. В группе детей, которые кроме стандартной терапии гломерулонефрита получали Флавозид® (сироп), только у 3 из 14 (против 7 из 10 в группе контроля) отмечены положительные тесты на наличие CMV. Это

свидетельствует о положительном элиминирующем влиянии препарата на CMV. Рассматривая течение заболевания у детей с гломерулонефритом и CMV инфекцией, авторами публикации отмечено, что в группе, получавшей Флавозид® на 3,4 дня раньше нормализовался уровень креатинина, на 4,2 дня – уровень мочевины, на 4,8 дней – уровень тимоловой пробы. Быстрее, чем в контрольной группе, у детей снижались уровни протеинурии и эритроцитурии, продолжительность койко-дня была на 2 дня меньше. Рассматривая динамику изменений показателей иммунитета, установлено, что в течение 6 месяцев значительно улучшилось иммунное состояние больных гломерулонефритом. В группе детей, получавших Флавозид®, иммунный статус почти приблизился к значениям, полученным у здоровых детей, особенно это касается показателей фагоцитоза. Вероятно, на повышение иммунитета повлияла элиминация CMV [20].

Особого внимания заслуживают данные по изучению противовирусной активности препарата Флавозид® (сироп) в составе комбинированной терапии детей с EBV-инфекцией. Свойства EBV отличаются от других герпесвирусов, известных своей «внутриклеточной» агрессивностью. Возбудители цитомегалии, опоясывающего лишая, генитального и лабиального герпеса практически всегда разрушают клетки, в которые вторгаются. EBV ведет себя более «тактично»: он паразитирует в клетках иммунной системы (В-лимфоцитах) не вызывая их гибели, но при определенных обстоятельствах, может вызвать в контаминированном организме неуправляемые дегенеративные изменения, обуславливая прогрессирование недостаточности его функций. EBV вызывает такие заболевания как инфекционный мононуклеоз, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, вторичные иммунодефициты.

Харченко Ю.П., Шаповал Г.А (2007) провели сравнительное клиническое исследование, в котором изучали эффективность применения сиропа Флавозид® в комплексной терапии ИМ у детей с учетом клинического и иммунного статуса. С целью изучения клинической эффективности препарата Флавозид® (сироп) в комплексном лечении больных ИМ, были сформированы 2 группы наблюдения по 30 детей в каждой. Больным основной группы в комплекс лечения был включен препарат Флавозид® (сироп) в возрастных дозах. Больные дети контрольной группы получали лечение по протоколу (симптоматическая терапия – жаропонижающие препараты в возрастных дозах,



десенсибилизирующие средства, поливитамины и т.п.). Результаты исследования свидетельствуют, что в основной группе по сравнению с контрольной группой в 1,5 раза сократился срок пребывания в стационаре, течение заболевания было легче, а температурный период – вдвое меньше; симптомы интоксикации были менее выраженными и устранялись в 2,5 раза быстрее, существенно сократилась продолжительность поражения лимфатической системы, снизилась частота проявления гепатоспленомегалии. Учитывая, что нарушения носового дыхания, а также храп во время сна обусловлены поражением носоглоточной миндалины, значительный интерес представил анализ динамики этого симптома под влиянием препарата Флавозид®. Установлено, что применение препарата существенно ускоряет обратную динамику изменений со стороны носоглоточной миндалины. Так, к концу 1 недели болезни миндалины очищались от налета у 16,7% больных контрольной группы и у 40,0% больных основной группы ( $p < 0,05$ ), к концу 2 недели – у 20,0% и 50,0% ( $p < 0,01$ ) соответственно; более 2-х недель налет сохранялся у 63,3% больных контрольной группы и у 10,0% – основной ( $p < 0,001$ ). Результаты лечения свидетельствуют о положительном влиянии препарата Флавозид® (сироп) на обратную динамику лимфаденопатии при ИМ, что к концу лечения сохранялась в контрольной группе у 33,3%, а в основной группе – у 6,7% детей ( $p < 0,01$ ). Продолжительность гепатомегалии в большинстве случаев не превышала 20 дней в основной группе. У детей, получавших сироп Флавозид®, в 46,7% случаев печень уменьшалась до нормальных размеров в течение 10 дней, у 33,3% – в течение 20 дней, у 20,0% – в течение 30 дней. Такая же тенденция прослеживалась и по спленомегалии: за 10 дней селезенка сокращалась у 53,3% обследованных детей основной группы, за 20 дней – у 40,0%, за 30 дней – у 6,7% больных. В контрольной группе указанные показатели были достоверно меньше. Авторы утверждают, что Флавозид® угнетает активную репликацию вируса и имеет выраженный иммуномодулирующий и антиоксидантный эффект. Все дети, которые дополнительно принимали Флавозид® (сироп), хорошо переносили лечение, побочных эффектов установлено не было [21].

Повторные обструктивные бронхиты у детей раннего возраста, как состояние, предшествующие бронхиальной астме, являются одной из актуальных проблем детской пульмонологии и аллергологии. Персистирующая

инфекция, в частности EBV, HSV-1, HSV-2, CMV, может определять бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста, в том числе рецидивы обструктивного бронхита. Хронический воспалительный процесс в бронхах, обусловленный повреждающим воздействием персистирующих инфекций на их клеточные структуры, способствует формированию повышенной реактивности бронхиального дерева с развитием местного иммунного воспаления. Причем, низкие уровни  $\alpha$ -интерферона (ИФН), как при активном, так и при латентном течении рассматриваемых внутриклеточных патогенов, способствуют хронизации инфекции и повышают вероятность рецидивов бронхообструкции. Юлиш Е.И. и соавт. (2007, 2010) в открытом контролируемом сравнительном рандомизированном исследовании по изучению эффективности и переносимости препарата Флавозид® (сироп) у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом (частота эпизодов острой бронхообструкции более 3-х раз в течение года), инфицированных герпесвирусами, показали, что Флавозид®, в составе направленной дифференцированной этиопатогенетической терапии, позволяет, с одной стороны, купировать инфекционный процесс, с другой — уменьшить воспалительные изменения в бронхах и предупредить формирование хронической гиперреактивности в бронхиальной системе. Через месяц после проведения лечения, было отмечено увеличение уровней  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН у детей с обструктивным бронхитом. Уже на фоне клинического благополучия, наблюдалось значимое уменьшение случаев с активным течением инфекции: ДНК герпесвирусов у 40% больных не выявлялась, а у 37,5% больных с латентным течением инфекции зарегистрировано исчезновение специфических иммуноглобулинов к HSV-1, HSV-2, EBV. Катамнестическое наблюдение в течение 6 месяцев показало полное отсутствие рецидивов обструктивного бронхита у половины детей из группы с активным течением инфекции [22, 23].

Длительная персистенция герпесвирусов в организме ребенка приводит к иммунному срыву — выраженному синтезу провоспалительных цитокинов, являющихся ключевыми в формировании хронического системного воспаления и развитию иммунодефицитных состояний, влияющих на частоту и длительность респираторных заболеваний. Чернышева О.Е. и соавт. (2007) представили данные об эффективности применения препарата Флавозид® (сироп) у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей с EBV-инфекцией. Препарат назначался в составе комплексной терапии по стандартной схеме

до 1 мес. При рецидивирующем течении инфекции курсы терапии проводили 3-4 раза в год, при латентном течении у детей из группы ЧДБ – 2 раза в год. На фоне проводимого лечения удалось купировать острые явления инфекции у 67% детей, перевести рецидивирующее течение хронической герпесвирусной инфекции в латентное — у 64% [24].

Нередкой и достаточно серьезной причиной обращаемости к врачу-педиатру является наличие у детей длительного субфебрилитета, причиной которого, зачастую, могут быть герпесвирусы (чаще всего EBV). Юлиш Е.И. и соавт. (2011, 2013) продолжили исследования по изучению эффективности препарата Флавозид® (сироп) у ЧДБ детей. Препарат Флавозид® назначался в возрастной дозировке сроком до 12 мес. На фоне терапии в 3 раза снижалась частота ОРВИ, в 1,5 раза сокращалась длительность их проявлений, частота развития осложнений уменьшилась на 35%. С целью профилактики ряда заболеваний рекомендованы повторные курсы препарата (2 раза в год с 6 месячными перерывами) После проведенного лечения в 84,6% случаев наблюдалось исчезновение субфебрилитета и улучшение общего самочувствия больных. У 75,6% детей отмечалось уменьшение лимфатических узлов. В 2,5 раза снизилось количество и длительность повторных респираторных заболеваний, а также частота их осложнений [25, 26].

Крамарев С.А. и соавт. (2008, 2011, 2012) провели ряд открытых контролируемых рандомизированных исследований по изучению эффективности и переносимости сиропа Флавозид® при EBV-инфекции у детей в стадии реактивации. Показано, что препарат в комплексной терапии заболевания повышает эффективность лечения, значительно снижая вирусемию, не вызывает побочных эффектов. На фоне терапии было отмечено уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, нарушений со стороны ЦНС, проявлений тонзиллита, лимфаденопатии. При изучении динамики маркеров, которые характеризуют активность вирусного процесса, авторы отмечают, что через 1 месяц от начала лечения у детей отмечено достоверное уменьшение ( $p<0,05$ ) выявления анти-EBV IgM VCA на 26,7%, ДНК EBV в крови – на 40,0%, ДНК EBV в слюне – на 18,7% по сравнению с первым исследованием. Через 6 месяцев от начала лечения были получены следующие данные: анти-EBV IgM VCA продолжали определяться у 13,3% детей, у которых этот показатель был позитивным при госпитализации; ДНК EBV в крови не определялась; ДНК EBV в

слюне продолжала определяться в 62,5% детей. Результаты проведенных исследований показали, что препарат Флавозид® в комплексной терапии хронической активной EBV-инфекции обладает противовирусной активностью, которая проявляется исчезновением из крови маркеров активной репликации вируса: анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV в крови после курса лечения [27-30].

В 2014 году те же авторы (Крамарев С.А., Выговская О.В.) опубликовали результаты эффективности использования лекарственного препарата Флавозид® (сироп) в комплексном лечении детей, больных инфекционным мононуклеозом EBV-этиологии, в условиях проспективного сравнительного, постмаркетингового исследования. Для оценки эффективности лекарственного препарата Флавозид® (сироп) в исследование было включено 120 детей с ИМ, в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, которые были разделены на две группы по 60 пациентов в каждой. Дети I группы получали базисную терапию в сочетании с сиропом Флавозид® в возрастной дозировке два раза в сутки в течение 30 дней. Дети II группы получали базисную терапию. У детей, получавших Флавозид®, через месяц от начала терапии наблюдалась выраженная положительная динамика со стороны таких клинических проявлений, как интоксикационный и гипертермический синдромы, поражение носоглотки, острый тонзиллит, системная лимфаденопатия, гепатомегалия, гематологические нарушения. Лабораторную эффективность лечения оценивали на основании динамики маркеров (при госпитализации в стационар и через месяц после начала лечения), отражающих вирусную активность, — анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV в крови и слюне. У детей первой группы отмечено достоверное уменьшение частоты выявления анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV в крови и слюне по сравнению с больными второй группы ( $p < 0,05$ ). Также у детей первой группы зафиксировано уменьшение частоты выявления анти-EBV IgM VCA на 23,3%, ДНК EBV в крови — на 23,3%, ДНК EBV в слюне — на 17% по сравнению с первым исследованием. У детей второй группы, соответственно, зафиксировано уменьшение выявления анти-EBV IgM VCA только на 7,0%, ДНК EBV в крови — на 5,8%, ДНК EBV в слюне — на 7,4% по сравнению с группой детей с положительным значением показателя при поступлении в стационар. Через месяц от начала терапии отмечено, что у детей с ИМ уровень экспрессии CD4+Т-лимфоцитов-хелперов, CD8+Т-лимфоцитов (ЦТЛ), CD7+Т-лимфоцитов (FcγR-маркера), дифференцировочных маркеров активированных лимфоцитов — CD25+ (IL2R),

CD45RA+ (зрелые неимунные лимфоциты) и CD95+ (Fas-лиганд, маркер апоптоза) приблизился к показателям у детей группы сравнения ( $p>0,05$ ). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров основных клеток, принимающих участие в противовирусной защите и соответствующих выраженной воспалительной реакции, как со стороны иммунной системы, так и со стороны всего организма, — CD4+Т-лимфоцитов-хелперов, CD7+Т-лимфоцитов — снижался в два раза по сравнению с показателями при поступлении в клинику ( $p<0,05$ ). Таким образом, в результате применения лекарственного препарата Флавозид® (сироп) детям с EBV-инфекцией, показатели Т-клеточного и В-клеточного иммунитета имели выраженную позитивную динамику, свидетельствующую о ликвидации выраженной воспалительной реакции со стороны органов и систем организма и соответствующую клиническому выздоровлению. В ходе исследования была подтверждена высокая клиническая эффективность препарата, описаны этапы сероконверсии маркеров активности EBV-инфекции, представлены новые данные об особенностях иммунокорректирующего действия сиропа Флавозид® у пациентов с ИМ. У обследованных больных детей с ИМ, принимавших препарат Флавозид® (сироп), не отмечалось побочного действия препарата на протяжении всего срока наблюдения [8].

Препарат Флавозид® (сироп), в связи с его высокой степенью безопасности, является препаратом выбора в терапии ГВИ у детей начиная с рождения [19, 21, 23, 27]. С момента получения разрешения на использование сиропа Флавозид® в клинической практике было проведено 19 клинических исследований, посвященных его эффективности в отношении герпесвирусных инфекций у детей. В данных постмаркетинговых исследованиях по изучению эффективности и безопасности лечения ГВИ препаратом Флавозид® (сироп) приняли участие более 1600 детей (из них более 880 принимали препарат). По результатам представленных исследований, можно сделать вывод, что препарат Флавозид® (сироп) обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении ГВИ в педиатрической практике. Основные результаты данных наблюдений представлены в таблице.



**Таблица. Основные результаты клинических исследований эффективности и безопасности препарата Флавозид® (сироп) у детей**

№	Авторы, год, источник	Количество пациентов: общее / принимавших препарат	Основные результаты использования препарата Флавозид® (сироп) в клинической практике
1	Овчаренко Л.С. и соавт., 2006 [15]	75 / 50	Флавозид® способен снизить антигенную нагрузку на организм ребенка с патологией иммунитета, скорректировать физиологические защитные реакции и уменьшить вирусиндуцированный иммунодефицит. У 80% детей с HSV-1 и у 84% детей с CMV-инфекцией после лечения ДНК вируса не выделялось.
2	Крючко Т.О., Кинаш Ю.М., 2006 [7]	62 / 37	На 5 день наблюдалась положительная динамика у 30% детей, получавших препарат. На 7 день терапии у всех пациентов исчезли признаки интоксикации. У пациентов с ИМ регресс лимфаденопатии отмечался на 10 день лечения, нормализация размеров печени на 14-16 день, селезенки на 10 день терапии. Выздоровление наступало в среднем на 20-21 день терапии.
3	Резниченко Ю.Г. и соавт., 2007 [20]	24 / 14	В группе детей, получавших препарат Флавозид®, на 3,4 дня раньше нормализовался уровень креатинина, на 4,2 дня - уровень мочевины, на 4,8 дней - уровень тимоловой пробы. Скорее снижались уровни протеинурии и эритроцитурии, продолжительность койко-дня была на 2 дня меньше, чем у детей, получавших стандартную терапию гломерулонефрита.
4	Харченко Ю.П., Шаповалова Г.А., 2007 [21]	60 / 30	Использование препарата позволяет сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре в 1,5 раза, уменьшить длительность температурного периода вдвое, снизить выраженность инфекционной интоксикации, уменьшить длительность проявлений поражения лимфатической системы, частоту выявления гепатоспленомегалии. Препарат угнетает активную репликацию вируса и имеет выраженный иммуномодулирующий и антиоксидантный эффект.
5	Чернышева О.Е. и соавт., 2007 [24]	30 / 18	Удалось купировать острые проявления инфекции у 67% детей, перевести рецидивирующее течение хронической герпесвирусной инфекции в латентное — у 64%.
6	Юлиш Е.И. и соавт., 2007 [22]	105 / 44	На фоне терапии положительная динамика наблюдалась уже в 1-2 сутки терапии. В лабораторных показателях наблюдалось увеличение уровней $\alpha$ - и $\gamma$ -IFN, снижение уровня IgE.
7	Герасимов С.В., 2007 [18]	36 / 20	Регресс афтозных элементов наблюдался с 3 дня заболевания. На 2-5 дней раньше отмечено уменьшение лимфатических узлов, слюноотечения, болевых ощущений, дисфагии, восстановления аппетита. Снижалась частота рецидивов по результатам 2-х мес. катарального наблюдения. Побочных эффектов не отмечено. Уменьшилась медикаментозная нагрузка за счет быстрой положительной динамики.

8	Крамарев С.А. и соавт., 2008 [27]	35 / 35	Флавозид® в комплексной терапии обладает противовирусной активностью, которая проявляется исчезновением из крови маркеров репликативной активности вирусов: анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV после курса терапии. Позитивная динамика наблюдалась и в регрессе основных клинических проявлений болезни.
9	Крамарев С.О., Выговская О.В., 2008 [28]	55 / 35	Отмечено уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, нарушений со стороны ЦНС, проявлений тонзиллита на 14 день лечения. В лабораторных показателях у детей отмечено достоверное уменьшение выявления анти-EBV IgM VCA на 26,7%, ДНК EBV в крови – на 40,0%, ДНК EBV в слюне — на 18,7% в сравнении с первым обследованием. Через 3 месяца: анти-EBV IgM VCA определялись у 46,7% детей; ДНК EBV в крови – только у 10,0%. ДНК EBV в слюне определялись у 81,3% детей. Через 6 месяцев: анти-EBV IgM VCA сохранились у 13,3% детей; ДНК EBV в крови не выявлялось; ДНК EBV в слюне продолжала определяться у 62,5% детей.
10	Крючко Т.О., Кінаш Ю.М., 2008 [14]	58 / 38	Отмечен регресс клинических проявлений. Через 1,5 года после курса лечения у большинства пациентов отсутствовали признаки активности герпесвирусной инфекции, снижалась частота рецидивов.
11	Знаменская Т.К., 2008 [16]	200 / 95	Флавозид® позитивно влияет на течение ранней неонатальной адаптации у детей с верифицированным диагнозом внутриутробная ГВИ. После лечения в течение 1 месяца частота синдрома дезадаптации существенно не отличалась от показателей у детей, у которых не установлен был данный диагноз и которые получали посиндромную терапию. В иммунологических показателях наблюдалась позитивная динамика.
12	Знаменская Т.К., Писарев А.О., 2009 [17]	60 / 40	На фоне терапии улучшалось общее самочувствие, регрессировали симптомы поражения ЦНС, у 30% детей наблюдалась ДНК-негативация герпесвирусов.
13	Антонова Н.М., Савичук Н.О., 2010 [19]	93 / 35	Флавозид® способствовал повышению фагоцитарной активности нейтрофилов, Т-хелперов, натуральных киллеров и секреторных иммуноглобулинов. При повторных серологических исследованиях отмечено снижение титров специфических антител IgG, элиминация IgM.
14	Юлиш Е.И., Вакуленко С.И., 2010 [23]	117 / 42	На фоне терапии положительная динамика наблюдалась уже на 2-3 сутки. Ликвидация бронхитальной обструкции происходила на третьи сутки от начала лечения. В лабораторных показателях отмечено снижение уровня IgE, увеличение уровня α-IFN и снижение уровня γ-IFN и провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2 у инфицированных детей. Отмечалось снижение частоты рецидивов обструктивного бронхита у 68% пациентов.
15	Крамарев С.А., Выговская О.В., 2011 [29]	60 / 60	Флавозид® имеет клиническую и лабораторную эффективность при лечении хронической активной формы ЭБВ-инфекции у детей. У пациентов на фоне терапии Флавозидом® наблюдали достоверное уменьшение выраженности основных клинических симптомов: интоксикационного синдрома, нарушений со стороны ЦНС, лихорадки, поражения ротоглотки, острого тонзиллита, системной лимфаденопатии, гепатомегалии и гематологических нарушений.

16	Юлиш Е.И. и соавт., 2011 [25]	130 / 130	Удалось купировать острые явления инфекции у 67,9% детей, перевести рецидивирующее течение хронической ГВИ в латентное — у 65,4%. После проведенного лечения в 66 (84,6%) случаях наблюдалось исчезновение субфебрилитета и улучшение общего самочувствия больных. У 59 (75,6%) детей отмечалось уменьшение лимфатических узлов, в 2,5 раза уменьшились количество и длительность повторных респираторных заболеваний, а также частота их осложнений.
17	Крамарев С.А., Выговская О.В., 2012 [30]	80 / 40	Флавозид® способствовал улучшению общего состояния у 60,0% пациентов основной группы с ИМ через 14 дней после начала терапии, кроме того наблюдалась положительная динамика выраженности лимфопролиферативного синдрома: размеры лимфатических узлов (передней-задней, задней), печени и селезенки у детей основной группы в динамике достоверно уменьшились по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Регистрируется более быстрое исчезновение атипических мононуклеаров в общем анализе крови в динамике заболевания. На 3-й месяц лечения отмечено исчезновение интоксикационного синдрома у 91,4% детей, нормализация функции ЦНС — 85,7%, нормализацию аппетита и функции сердечно-сосудистой системы — 85,7%, нормализацию цвета кожи — 82,9%.
18	Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я., 2013 [26]	100 / 65	На фоне терапии (по наблюдениям в течение 3 мес.) в 3 раза снижалась частота ОРВИ, в 1,5 раза сокращалась длительность их проявлений, частота развития осложнений снижалась на 35%.
19	Крамарев С.А. и соавт., 2014 [31]	243 / 60	У детей, получавших препарат, зафиксировано уменьшение частоты выявления анти-EBV IgM VCA на 23,3%, ДНК EBV в крови — на 23,3%, ДНК EBV в слюне — на 17% по сравнению с первым исследованием. У детей, получавших базисную терапию, соответственно, только на 7,0%, 5,8%, 7,4%. Через месяц уровень экспрессии CD4, CD8+T-лимфоцитов, CD7+T-лимфоцитов, дифференцировочных маркеров активированных лимфоцитов — CD25+ (IL2R), CD45RA+ CD95+ приблизился к показателям у детей группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Уровень экспрессии CD4+T-лимфоцитов-хелперов, CD7+T-лимфоцитов — снижался в два раза по сравнению с показателями при поступлении в клинику ( $p < 0,05$ ). Таким образом, показатели T-клеточного и B-клеточного иммунитета имели выраженную позитивную динамику, свидетельствующую о ликвидации выраженной воспалительной реакции со стороны органов и систем организма и соответствующую клиническому выздоровлению, отсутствию угрозы перехода в хроническую форму инфекции.

## Выводы

На этапе доклинических исследований доказано, что препарат Флавозид® обладает полифармакологическим действием: блокирует синтез вирусспецифических ферментов – ДНК-полимеразы и тимидинкиназы в герпесинфицированных клетках, индуцирует синтез эндогенных  $\gamma$ - и  $\alpha$ -интерферонов, обладает антиоксидантной активностью, оказывает апоптоз модулирующее действие, усиливая прямой противовирусный эффект опосредованным противовирусным воздействием.

Систематический обзор литературных источников, посвященных результатам многолетнего клинического применения препарата Флавозид® (сироп), подтвердил наличие широкого спектра противовирусного действия в отношении вирусов герпеса, что, в свою очередь, подтверждает достоверность результатов доклинического этапа исследований и доказывает эффективность препарата в клинических условиях при лечении заболеваний, вызванных вирусами герпеса у детей.

Детальный анализ результатов пострегистрационных клинических исследований свидетельствует о широком применении препарата Флавозид® (сироп) у детей в терапии инфекционных болезней, неонатологии, стоматологии, урологии, неврологии для лечения заболеваний вызванных ГВ. Отдаленные результаты наблюдений свидетельствуют о снижении частоты рецидивов ГВИ после применения препарата Флавозид®. На основании данных научно-доказательной базы можно утверждать, что сироп Флавозид® является этиопатогенетически обоснованным препаратом выбора в терапии различных клинических форм ГВИ у детей как в острый период, так и в период реконвалесценции.

Высокая клиническая эффективность и безопасность подтверждены результатами применения сиропа Флавозид® при лечении более чем 880 детей, участвовавших в 19 контролируемых клинических исследованиях с совпадением направленности результатов проведенного лечения. Препарат хорошо переносится больными без серьезных побочных эффектов.

Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что полифармакологический антивирусный механизм действия препарата Флавозид® (сироп) способствует достижению стойкого терапев-

тического эффекта, эрадикации герпесвирусов и снижению частоты рецидивов ГВИ.

### Список литературы:

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. К.: Здоров'я, 2000. – С. 157.
2. Крамарев С.А. Герпесвирусные инфекции у детей // *Medicus Amicus*, 2003(4). — С. 8.
3. Исаков В.А. и др. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. – С-Пб, 1999. – 192 с.
4. Атаманюк В.П. и др. Новый антигерпетический препарат протекфлазид. Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. Одеса, 2002. – С. 263.
5. Рыбалко С.Л. Проведение дополнительных доклинических испытаний новых форм препарата Протекфлазид® (Неофлазид). (Изучение специфического действия сиропоной формы Протекфлазида на вирусы Эпштейна–Барр и ВИЧ–инфекции) (Отчет). Киев, 2003.
6. Крамарев С.О. и др. Лечение инфекционного мононуклеоза у детей // *Современная педиатрия*, 2014(4). – С. 55.
7. Крючко Т.О., Кінаш Ю.М. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей // *Перинатология и педиатрия*, 2006(3). - С. 60.
8. Гриневич А.И. и др. Протекфлазид®: специфическая активность при Эпштейна-Барр-вирусной инфекции в условиях доклинического изучения; эффективность и безопасность в клинике (систематический обзор). *Japan. Educ. and Scient. Review*, 2015(9). – P. 113.
9. Матяш В.И. и др. Протекфлазид®: специфическая активность при инфекциях, вызванных вирусами герпеса в условиях доклинического изучения и эффективность / безопасность применения в клинической практике (систематический обзор). *Yale J. of Science and Educ.*, 2015(16) (подано в печать).
10. Загордня С.Д. и др. Действие протекфлазида на вирус Эпштейна-Барр. *Мікробіол. жур.*, 2009(1) – С. 57.
11. Завелевич М.П. та ін. Інтерферогенна та апоптозмодулююча активність препарату протекфлазид. *Вісник Вінницького ДУ*, 2002(6). – С. 281.



12. Рыбалко С.Л. Анализ антивирусных свойств действующих веществ Протефлазида и экстраполяция действующих *in vivo* доз на человека (Отчет). Киев, 2011.
13. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции «Протефлазид» (Отчет). Киев, 2010.
14. Крючко Т.О., Кінаш Ю.М. До питання профілактики поствірусного синдрому втомлюваності у дітей // Перинатология и педиатрия, 2008(1). – С. 111.
15. Овчаренко Л.С. и др. Лечение герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей со вторичным иммунодефицитом // Перинатология и педиатрия, 2006(3). – С. 60.
16. Знаменська Т.К. Звіт про проведення клінічного дослідження «Вивчення ефективності та переносимості препарату Флавозід у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією» // ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», Київ, 2008. – С. 36.
17. Знаменська Т.К., Писарєв А.О. Лікування герпесвірусних інфекцій (цитомегаловірусної, неонатального герпесу) у дітей першого року життя із застосуванням препарату Флавозід // Здоровье женщины, 2009(4). – С. 60.
18. Герасимов С.В. Етіотропне лікування флавозідом гострого герпетичного гінгівостоматиту у немовлят і дітей раннього віку // Перинатология и педиатрия, 2007(2). – С. 75.
19. Антонова Н.М, Савичук Н.О. Особливості медичного використання препарату Флавозід для лікування гострого герпесу порожнини рота та профілактики герпетичної інфекції у дітей // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика, 2010. – випуск 19, книга 3. – С. 326.
20. Резніченко Ю.Г. и др. Лікування цитомегаловірусної інфекції у дітей с гломерулонефритом // Матеріали пленуму української асоціації нефрологів. - м. Одеса. – 2007.
21. Харченко Ю.П., Шаповалова Г.А. Застосування препарату Флавозід при інфекційному мононуклеозі у дітей // Совр. педиатрия, 2007(4). — С. 115.
22. Юлиш Е.И. и др. Особенности терапии рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, инфицированными внутриклеточными патогенами // Совр. педиатрия, 2007(3). – С. 175.
23. Юлиш Е.И., Вакуленко С.И. Комплекс клинико-лабораторных симптомов при рекуррентных обструктивных бронхитах на фоне персистирующей инфек-

- ции у детей раннего возраста. Эффективность дифференцированной терапии // Совр. педиатрия, 2010(3). – С. 14.
24. Чернышева О.Е. и др. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекций, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Врачебная практика, 2007(1). – С. 24.
25. Юлиш Е.И. и др. Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины и подходы в терапии // Совр. педиатрия, 2011(1). – С. 67.
26. Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я. Персистирующие герпесвирусные инфекции и роль их в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих // Здоровье ребенка, 2013(7). – С. 145.
27. Крамарев С.О., Виговська О.В. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування // Совр. педиатрия, 2008(2). – С. 103.
28. Крамарев С.О. та ін. Використання препарату «Флавозід» у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей // Совр. педиатрия, 2008(3). – С. 111.
29. Крамарев С.А., Выговская О.В. Опыт использования препарата Флавозид при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей // Совр. педиатрия, 2011(5). – С. 15.
30. Крамарев С.А., Выговская О.В. Отчет о проведении клинического исследования эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с герпесвирусными инфекциями // Клінічна імунол. Алергол., 2012(4). – С. 18.
31. Крамарев С.А. и др. Лечение инфекционного мононуклеоза у детей // Совр. педиатрия, 2014(4). – С. 55.